

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Badania nad oddziaływaniem niezestryfikowanych kwasów tłuszczowych na homeostazę glukozy, glukagonu i insuliny sięgają lat 60. i 70. XX wieku. Na początku XXI wieku rozpoczęły się intensywne badania sprzężonego z białkiem G - receptora 40 (GPR40), zwanego także receptorem wolnych kwasów tłuszczowych 1 (FFAR1). Wyniki badań pokazały, że syntetyczne analogi naturalnych ligandów GPR40 mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu cukrzycy typu 2. Endogenne wolne kwasy tłuszczowe stymulują uwalniania insuliny w sposób zależny od stężenia glukozy we krwi. Entuzjazm dla nowych, podawanych doustnie potencjalnych leków na cukrzycę typu 2, nie wywołujących hipoglikemii w przeciwieństwie do niektórych zatwierdzonych leków, trwał do czasu, gdy firma Takeda wycofała z badań klinicznych fazy 3 TAK-875 (fasiglifam), najbardziej obiecującego kandydata na agonistę GPR40. Decyzja ta spowodowana była obawami o jego toksyczność w wątrobie. Niezależnie od tego, inne firmy również zatrzymały lub spowolniły swoje programy poszukiwania takich agonistów. Dzięki temu powstała przestrzeń dla tworzenia nowych leków, ale jednocześnie wiele problemów do rozwiązania, aby zaprojektować skuteczny i bezpieczny lek na bazie oddziaływania z GPR40, który mógłby być wykorzystany do leczenia cukrzycy typu 2.

Zaprojektowany i opracowany przez Celon Pharma S.A. innowacyjny związek CPL207280 został przebadany w licznych testach efektywności i bezpieczeństwa *in vitro* oraz *in vivo*. Związek ten wykazał się 3 razy wyższą aktywnością wobec receptora GPR40 *in vitro* oraz działaniem farmakologicznym *in vivo* na zwierzęcych modelach cukrzycowych, podobnym do obserwowanego w przypadku TAK-875. CPL207280 prezentował 10-krotnie zmniejszoną toksyczność wobec hepatocytów, 10-krotnie zmniejszoną inhibicję transporterów kwasów żółciowych w wątrobie i brak ingerencji w proces fosforylacji oksydacyjnej w mitochondriach jak również żywotność mitochondriów w porównaniu z TAK-875. Co ważniejsze, nie stwierdzono hepatotoksyczności w badaniach toksykologicznych przeprowadzonych na szczurach i małpach. Właściwości te wskazują, że CPL207280 jest gotowy do dalszego rozwoju klinicznego jako kandydat na innowacyjny lek przeciwcukrzycowy.